

# LEVOZINE 750

Levofloxacin 750 mg

**Tableta Recubierta**

## COMPOSICIÓN

Cada Tableta Recubierta contiene:

Levofloxacin..... 750 mg

(Equivalente a Levofloxacin hemihidrato 768.70 mg)

Excipientes c.s.p..... 01 Tableta Recubierta.

- El principio activo es Levofloxacin.
- Los demás componentes (excipientes) son: celulosa microcristalina (101), lauril sulfato de sodio, almidón de maíz, talco purificado, estearato de magnesio, almidón glicolato de sodio (tipo A), croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidro, celulosa microcristalina (102), opadry II naranja (85G53625) y opadry II blanco (85G58977).

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### Mecanismo de Acción

Levofloxacin es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro para administración oral. Levofloxacin es el L-isómero del racemato, ofloxacin, un agente antibacteriano quinolónico. La actividad antibacteriana del ofloxacin reside principalmente en el L-isómero. El mecanismo de acción de levofloxacin y otros antibacterianos quinolónicos implica la inhibición de la topoisomerasa bacteriana II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV. Las topoisomerasas son esenciales en el control del estado topológico del ADN, y son de vital importancia para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN.

Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, difieren en estructura química y modo de acción de otras clases de agentes antibacterianos, tales como antibióticos  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos y macrólidos. Por lo tanto, los microorganismos resistentes a estas últimas clases de agentes antimicrobianos pueden ser sensibles a las fluoroquinolonas. Por ejemplo, la producción de  $\beta$ -lactamasas y alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas no tienen ningún efecto sobre la actividad de levofloxacin. Por el contrario, los microorganismos resistentes a las fluoroquinolonas pueden ser sensibles a otras clases de agentes antimicrobianos.

## PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

### Estudios de los Efectos en la Medida de los Intervalo QT y QT corregido (QT<sub>c</sub>)

Se han realizado en voluntarios adultos sanos dos estudios para evaluar específicamente el efecto de levofloxacin en los intervalos QT y QT corregido (QT<sub>c</sub>). En un estudio de escalada de dosis (n = 48), en donde el efecto sobre QT<sub>c</sub> promedio, después de dosis únicas de 500, 1000 y 1500 mg de levofloxacin, fue medido entre el QT<sub>c</sub> basal (calculado como el promedio de QT<sub>c</sub> medido a 24, 20, 16 horas e inmediatamente antes del tratamiento) y el intervalo promedio de QT<sub>c</sub> post-dosis (calculado a partir de mediciones tomadas cada media hora durante dos horas y a las 4, 8, 12 y 24 horas después del tratamiento), el efecto sobre el QT<sub>c</sub> (Bazett) promedio fue -1.84, 1.55 y 6.40 mseg, respectivamente. En un estudio que comparó el efecto de 3 antimicrobianos (n = 48) donde se mide la diferencia entre el QT<sub>c</sub> basal (calculado como el promedio de QT<sub>c</sub> medido a 24, 20, 16 horas e inmediatamente antes del tratamiento) y el intervalo promedio de QT<sub>c</sub> post-dosis (calculado a partir de mediciones tomadas cada media hora durante cuatro horas y a las 8, 12 y 24 horas después del tratamiento), el efecto sobre el promedio de QT<sub>c</sub> fue un aumento de 3.58 mseg después de la dosis de 1000 mg de levofloxacin. El incremento promedio comparado con el QT<sub>c</sub> basal en C<sub>máx</sub> en estos 2 ensayos fue de 7.82mseg y 5.32 mseg después de una sola dosis de 1000 mg. En estos estudios, ningún efecto sobre los intervalos QT comparado con el placebo fue evidente en cualquiera de las dosis estudiadas. No es conocida la importancia clínica de los resultados de estos estudios,

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La media ( $\pm$  DE) de los parámetros farmacocinéticos de levofloxacin determinado bajo siguientes condiciones individuales y en estado estable se resumen las siguientes dosis orales (v.o.) o intravenosas (i.v.) de levofloxacin en la Tabla 1

**Tabla 1: Resumen de Parámetros Farmacocinéticos (media ± DE)**

Régimen	N	C <sub>máx</sub> (μ/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	AUC <sup>j</sup> (μg·h/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl <sub>r</sub> (mL/min)
<b>Dosis única</b>								
250 mg v.o. <sup>a</sup>	15	2.8 ± 0.4	1.6 ± 1.0	27.2 ± 3.9	156 ± 20	ND	7.3 ± 0.9	142 ± 21
500 mg v.o. <sup>a*</sup>	23	5.1 ± 0.8	1.3 ± 0.6	47.9 ± 6.8	178 ± 28	ND	6.3 ± 0.6	103 ± 30
500 mg i.v. <sup>a</sup>	23	6.2 ± 1.0	1.0 ± 0.1	48.3 ± 5.4	175 ± 20	90 ± 11	6.4 ± 0.7	112 ± 25
750 mg v.o. <sup>cc</sup>	10	7.1 ± 1.4	1.9 ± 0.7	82.2 ± 14.3	157 ± 28	90 ± 14	7.7 ± 1.3	118 ± 28
750 mg i.v. <sup>c</sup>	4	7.99 ± 1.2 <sup>b</sup>	ND	74.4 ± 8.0	170 ± 19	97.0 ± 14.8	7.5 ± 1.9	ND
<b>Dosis Múltiple</b>								
500 mg c/24h v.o. <sup>a</sup>	10	5.7 ± 1.4	1.1 ± 0.4	47.5 ± 6.7 <sup>x</sup>	175 ± 25	102 ± 22	7.6 ± 1.6	116 ± 31
500 mg c/24h i.v. <sup>a</sup>	10	6.4 ± 0.8	ND	54.6 ± 11.1 <sup>x</sup>	158 ± 29	91 ± 12	7.0 ± 0.8	99 ± 28
500 mg o 250 mg c/24h i.v. pacientes con infecciones bacterianas <sup>d</sup>	272	8.7 ± 4.0 <sup>i</sup>	ND	72.5 ± 51.2 <sup>lx</sup>	154 ± 72	111 ± 58	ND	ND
750 mg c/24h v.o. <sup>cc</sup>	10	8.6 ± 1.9	1.4 ± 0.5	90.7 ± 17.6	143 ± 29	100 ± 16	8.8 ± 1.5	116 ± 28
750 mg c/24h i.v. <sup>c</sup>	4	7.92 ± 0.91 <sup>b</sup>	ND	72.5 ± 0.8 <sup>x</sup>	172 ± 2	111 ± 12	8.1 ± 2.1	ND
<b>500 mg v.o. dosis única, efectos del género y edad:</b>								
masculino <sup>e</sup>	12	5.5 ± 1.1	1.2 ± 0.4	54.4 ± 18.9	166 ± 44	89 ± 13	7.5 ± 2.1	126 ± 38
femenino <sup>f</sup>	12	7.0 ± 1.6	1.7 ± 0.5	67.7 ± 24.2	136 ± 44	62 ± 16	6.1 ± 0.8	106 ± 44
joven <sup>g</sup>	12	5.5 ± 1.0	1.5 ± 0.6	47.5 ± 9.8	182 ± 35	83 ± 18	6.0 ± 0.9	140 ± 33
anciano <sup>h</sup>	12	7.0 ± 1.6	1.4 ± 0.5	74.7 ± 23.3	121 ± 33	67 ± 19	7.6 ± 2.0	91 ± 29
<b>500 mg v.o. dosis única, pacientes con insuficiencia renal:</b>								
Cl <sub>r</sub> 50-80 mL/min	3	7.5 ± 1.8	1.5 ± 0.5	95.6 ± 11.8	88 ± 10	ND	91.9 ± 0.9	57 ± 8
Cl <sub>r</sub> 20-49 mL/min	8	7.1 ± 3.1	2.1 ± 1.3	182.1 ± 62.6	51 ± 19	ND	27 ± 10	26 ± 13
Cl <sub>r</sub> < 20 mL/min	6	8.2 ± 2.6	1.1 ± 1.0	263.5 ± 72.5	33 ± 8	ND	35 ± 5	13 ± 3
Hemodiálisis	4	5.7 ± 1.0	2.8 ± 2.2	ND	ND	ND	76 ± 42	ND
DPAC	4	6.9 ± 2.3	1.4 ± 1.1	ND	ND	ND	51 ± 24	ND
<b>750 mg i.v. dosis única y dosis múltiple, pacientes con insuficiencia renal:</b>								
Dosis única- Cl <sub>r</sub> 50-80 mL/min <sup>k</sup>	8	13.3 ± 3.6	ND	128 ± 37	104 ± 25	62.7 ± 15.1	7.5 ± 1.5	ND
Dosis múltiple c/24h-Cl <sub>r</sub> 50-80 mL/min <sup>k</sup>	8	14.3 ± 3.2	ND	145 ± 36	103 ± 20	64.2 ± 16.9	7.8 ± 2.0	ND

<sup>a</sup>hombres sanos de 18-53 años de edad;

<sup>b</sup>60 min de infusión para dosis de 250 mg y 500 mg; 90 min de infusión para dosis de 750 mg;

<sup>c</sup> hombres sanos sujetos de 32-46 años de edad;

<sup>cc</sup> hombres sanos sujetos de 19-51 años de edad;

<sup>d</sup> incluyendo 500 mg c/48h para 8 pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl<sub>r</sub> 20-50 mL/min) e infecciones del tracto respiratorio o de la piel.

<sup>e</sup> hombres sanos de 22-75 años de edad;

<sup>f</sup> mujeres sanas de 18-80 años de edad;

<sup>g</sup> hombres y mujeres jóvenes sanos sujetos de 18-36 años de edad;

<sup>h</sup> hombres y mujeres ancianos sanos sujetos de 66-80 años de edad;

<sup>i</sup> valores normalizados de dosis (dosis de 500 mg), estimado por el modelado farmacocinético de la población;

<sup>j</sup> AUC de 0-∞ reportado que se especifique lo contrario;

<sup>k</sup> sujetos masculinos y femeninos de 34-54 años de edad;

<sup>x</sup>AUC<sub>0-24h</sub>;

<sup>\*</sup>Biodisponibilidad absoluta; F = 0.99 ± 0.08 a partir de una tableta de 500 mg y F = 0.99 ± 0.06 a partir de una tableta de 750 mg

ND = No determinado

## Absorción

### Oral

Levofloxacin es absorbido completamente rápidamente y esencialmente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan por lo general de 1 a 2 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg y una tableta de 750 mg de levofloxacin es de aproximadamente 99% en ambos casos, demostrando la absorción oral completa de levofloxacin. Después de regímenes de dosis orales únicas y múltiples la farmacocinética de levofloxacin es lineal y predecible. Se alcanzan condiciones de estado estacionario dentro de las 48 horas después de un régimen de dosificación de 500 mg o 750 mg una vez al día. Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima después de múltiples regímenes de dosificación oral una vez al día fueron de aproximadamente de 5.7 μg/mL y 0.5 μg/mL después de una dosis de 500 mg, y 8.6 μg/mL y 1.1 μg/mL después de una dosis de 750 mg respectivamente.

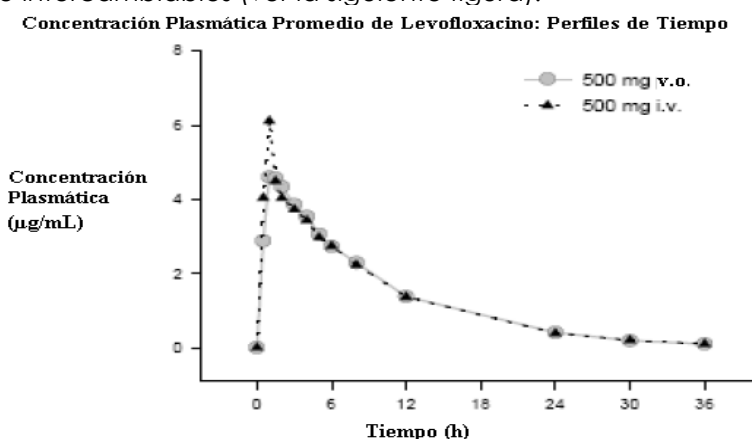
Con los alimentos no hubo ningún efecto clínicamente significativo en el grado de absorción de levofloxacin. La administración oral con alimentos prolongan ligeramente el tiempo para

alcanzar la concentración máxima en aproximadamente 1 hora, y disminuye ligeramente la concentración pico en aproximadamente un 14%. Por lo tanto, levofloxacin puede administrarse independientemente de las comidas.

#### I.V.

Después de una dosis intravenosa única de levofloxacin a voluntarios sanos, la concentración media plasmática máxima alcanzada fue de 6.2 µg/mL después de una dosis de 500 mg en infusión durante 60 minutos y 7.99 µg/mL después de una dosis de 750 mg en infusión durante 90 minutos. Después de un régimen de dosificación i.v. único y múltiple la farmacocinética de levofloxacin es lineal y predecible. Se alcanzan las condiciones de estado estacionario dentro de las 48 horas siguientes a un régimen de dosificación diaria de 500 mg o 750 mg. Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima alcanzadas después de múltiples regímenes i.v. una vez al día fueron de aproximadamente de 6.4 µg/mL y 0.6 µg/mL después de dosis de 500 mg, y 7.92 µg/mL y 0.85 µg/mL después de una dosis de 750 mg, respectivamente.

El perfil de concentración plasmática de levofloxacin después de administración i.v. es similar y comparable en extensión de la exposición (AUC) al observado para levofloxacin tabletas cuando se administran dosis iguales (mg/mL). Por lo tanto, las vías de administración oral e i.v. pueden considerarse intercambiables (ver la siguiente figura).



#### **Distribución:**

El volumen medio de distribución de levofloxacin generalmente varía desde 74 hasta 112 L después de dosis únicas y múltiples de 500 mg o 750 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos del cuerpo. Levofloxacin alcanza sus niveles máximos en tejido de la piel (11.7 µg/g para una dosis de 750 mg) y en fluidos de ampolla (4.33 µg/g para una dosis de 500 mg) en aproximadamente 3-4 horas después de la dosificación. La relación de AUC de la biopsia del tejido de la piel al plasma es de aproximadamente 2. La relación de AUC del fluido de ampolla al plasma es de aproximadamente 1, tras la administración oral múltiple una vez al día de 750 mg y 500 mg de levofloxacin a sujetos sanos, respectivamente. Levofloxacin también penetra en los tejidos del pulmón. Concentraciones en los tejidos pulmonares fueron generalmente de 2 a 5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas, con un rango de aproximadamente 2.4 a 11.3 µg/g en un periodo de 24 horas después de una sola dosis de 500 mg por vía oral.

Levofloxacin se une a las proteínas séricas de 24 al 38% en todas las especies estudiadas. La unión de levofloxacin a las proteínas séricas es independiente de la concentración del medicamento.

#### **Metabolismo:**

Levofloxacin es estereoquímicamente estable en plasma y orina, y no se invierte metabólicamente a su enantiómero D-ofloxacin. Levofloxacin se metaboliza limitadamente en los seres humanos, y se excreta principalmente como medicamento inalterado (87%) en la orina en 48 horas.

#### **Excreción:**

La principal vía de eliminación de levofloxacin en el ser humano es por la orina como medicamento inalterado. La vida media de eliminación del plasma terminal de levofloxacin varía de aproximadamente 6 a 8 horas después de dosis únicas o múltiples de levofloxacin administrados por vía oral o intravenosa.

#### **Poblaciones y Condiciones Especiales**

**Pediatría:** No ha sido estudiada la farmacocinética de levofloxacin en pacientes pediátricos.

**Geriatría:** Cuando se tiene en consideración las diferencias de los sujetos en el aclaramiento de creatinina, no hay diferencias importantes en la farmacocinética de levofloxacin entre sujetos

jóvenes y ancianos. La absorción del medicamento parece no ser afectada por la edad. No es necesario un ajuste de la dosis de levofloxacino solamente basado en la edad.

**Sexo:** Cuando se tiene en consideración las diferencias en el aclaramiento de creatinina, no se encontraron diferencias significativas en la farmacocinética de levofloxacino entre sujetos masculinos y femeninos. No es necesario un ajuste de la dosis solamente en función del sexo.

**Raza:** En un análisis de covarianza realizado en los datos de 72 sujetos el aclaramiento corporal total aparente y el volumen aparente de distribución no se vieron afectados por la raza.

**Insuficiencia Hepática:** No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la limitada extensión del metabolismo de levofloxacino, no se espera que la farmacocinética de levofloxacino sea afectada por la insuficiencia hepática.

**Insuficiencia Renal:** Se presentan en la tabla 1 los siguientes parámetros farmacocinéticos de levofloxacino de dosis orales en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\leq 80$  mL/min). El aclaramiento de levofloxacino se reduce y la vida media de eliminación se prolonga en esta población de pacientes. Para evitar la acumulación el ajuste de la dosis puede ser necesario en estos pacientes.

Dependiendo de los niveles de insuficiencia renal se recomienda una reducción de la dosis. Las recomendaciones de dosificación se basan en modelos farmacocinéticos de los datos obtenidos de un estudio clínico de seguridad y farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal tratados con una sola dosis de 500 mg de levofloxacino.

No es eficaz la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) en la eliminación de levofloxacino del cuerpo, no se requiere indicar dosis suplementarias de levofloxacino después de la hemodiálisis o DPAC.

**Infección Bacteriana:** La farmacocinética de levofloxacino en pacientes con infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad son similares a las observadas en sujetos sanos.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

LEVOZINE 750 750 mg tabletas recubiertas están indicados para el tratamiento de adultos con infecciones bacterianas causadas por cepas sensibles de los microorganismos designados en la infecciones enumeradas a continuación.

### **Tracto Respiratorio Superior**

Sinusitis aguda (leve a moderada) debido a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

### **Tracto Respiratorio Inferior**

Exacerbaciones agudas bacterianas de bronquitis crónica (leve a moderada) debido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Neumonía adquirida en la comunidad (infecciones leves, moderadas y severas) debido a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas resistentes a la penicilina), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Clamidia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, o *Mycoplasma pneumoniae* (ver **dosis y vía de administración**).

Neumonía nosocomial debido a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. Debe ser usada una terapia concomitante clínicamente indicada. Cuando *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno presuntivo o documentado, se recomienda terapia de combinación con un  $\beta$ -lactámico antipseudomonas.

### **Piel y Estructura de la Piel**

Infecciones no complicadas de la piel y estructura de la piel (leve a moderada) debido a *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*.

Infecciones complicadas de la piel y estructura de la piel (leve a moderada), excepto quemaduras, debido a *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, o *Streptococcus agalactiae*.

### **Tracto Urinario**

Infecciones del tracto urinario complicadas (leve a moderada) debido a *Enterococcus (Streptococcus) faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, o *Pseudomonas aeruginosa* (véase **dosis y vía de administración**).

Infecciones del tracto urinario no complicadas (leve a moderada) debido a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Staphylococcus saprophyticus*.

Pielonefritis aguda (leve a madurada) causada por *Escherichia coli* (véase **dosis y vía de administración**).

Prostatitis bacteriana crónica debido a *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, o *Staphylococcus epidermidis*.

Pruebas apropiadas de cultivo y sensibilidad deben realizarse antes del tratamiento con el fin de aislar e identificar los organismos causantes de la infección, y determinar su sensibilidad al levofloxacin. El tratamiento con levofloxacin puede iniciarse antes de que los resultados de estas pruebas se conozcan; una vez que los resultados estén disponibles, se debe continuar el tratamiento adecuado.

Al igual que otros medicamentos de esta clase, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia con bastante rapidez durante el tratamiento con levofloxacin. Pruebas de cultivo y sensibilidad realizados periódicamente durante el tratamiento revelan no sólo el efecto terapéutico del agente antimicrobiano, sino también la posible aparición de resistencia bacteriana.

#### **Geriatría (≥ 65 años de edad)**

La absorción del medicamento parece no ser afectado por la edad. El ajuste de dosis basado solo en la edad no es necesario (ver **advertencias y precauciones, Poblaciones Especiales y acción farmacológica**)

#### **Pediatría (< 18 años de edad):**

No han sido establecidas la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad (ver **advertencias y precauciones, poblaciones especiales**).

### **INFORMACIÓN NECESARIA PREVIA A LA TOMA DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

#### **CONTRAINDICACIONES**

Levofloxacin tabletas recubiertas están contraindicados en personas con antecedentes de hipersensibilidad a levofloxacin, agentes antimicrobianos quinolónicos o cualquier otro componente de este producto. Para obtener una lista completa, ver la sección composición.

Levofloxacin también está contraindicado en personas con antecedentes de tendinitis o rotura del tendón asociado con el uso de cualquier miembro del grupo quinolónico de agentes antimicrobianos

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO ADECUADAS**

##### **Advertencias y Precauciones Graves**

- Levofloxacin ha demostrado prolongar el intervalo QT del electrocardiograma en algunos pacientes (ver advertencias y precauciones, cardiovasculares).
- Se han reportado Hipersensibilidad grave y/o reacciones anafilácticas en pacientes que reciben terapia con quinolonas, incluyendo levofloxacin (ver advertencias y precauciones, inmunológica).
- Pueden producirse convulsiones con terapia de quinolonas. Levofloxacin debe usarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos o presuntos del SNC que puedan predisponerlos a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (ver advertencias y precauciones, neurológicas).
- Las Fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, pueden agravar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Evite Levofloxacin en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis (ver advertencia y precauciones, musculoesqueléticas).
- Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin, se asocian con un mayor riesgo de tendinitis y rotura del tendón en todas las edades. Este riesgo es aún mayor en los pacientes de edad avanzada por lo general de más de 60 años de edad, en pacientes que toman medicamentos corticosteroides, y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón (ver advertencias y precauciones, musculoesqueléticas).

#### **General**

La administración oral de levofloxacin incrementó la incidencia y la gravedad de la osteocondrosis en ratas inmaduras y perros. Otras quinolonas también producen erosiones similares en las articulaciones que soportan peso y otros signos de artropatía en animales inmaduras de varias especies. En consecuencia, levofloxacin no debe usarse en pacientes pre-púberes.

Aunque levofloxacin es soluble, se debe mantener una hidratación adecuada de los pacientes que reciben levofloxacin para prevenir la formación de una orina altamente concentrada. Raramente se ha observado cristaluria en pacientes que reciben otras quinolonas, cuando se asocia con altas dosis y una orina alcalina. Aunque no se observó cristaluria en los ensayos clínicos con levofloxacin, se alienta a los pacientes a permanecer adecuadamente hidratados.

Al igual que con cualquier medicamento antimicrobiano, la evaluación periódica de las funciones del sistema de órganos, incluyendo renal, hepático y hematopoyético, se aconseja durante la terapia prolongada (ver reacciones adversas).

El uso de Levofloxacin con otros medicamentos puede conducir a interacciones medicamentosas (ver interacciones medicamentosas, interacciones medicamento – medicamento).

## **Enfermedades de Transmisión Sexual**

Levofloxacino no está indicado para el tratamiento de la sífilis o la gonorrea. Levofloxacino no es efectivo en el tratamiento de la sífilis. Los agentes antimicrobianos utilizados en dosis elevadas durante cortos periodos de tiempo para tratar la gonorrea pueden enmascarar o retrasar los síntomas de incubación de la sífilis. Todos los pacientes con gonorrea deben hacerse una prueba serológica para la sífilis en el momento del diagnóstico. Los pacientes tratados con agentes antimicrobianos con poca o ninguna actividad contra *Treponema pallidum* deben hacerse una prueba serológica de seguimiento para la sífilis después de 3 meses.

## **Cardiovascular**

### **Prolongación QT**

Algunas quinolonas, incluyendo levofloxacino, se han asociado con la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y en casos poco frecuentes de arritmia. Durante la vigilancia post – comercialización, se han reportado muy raramente casos de torsades de pointes en pacientes que toman levofloxacino. Generalmente estos reportes involucran pacientes con condiciones médicas concurrentes o medicaciones concomitantes que pueden haber sido contributivas. El riesgo de arritmias puede reducirse evitando el uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT incluyendo antibióticos macrólidos, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, agentes antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) y cisaprida. Además, el uso de levofloxacino en presencia de factores de riesgo de torsades de pointes, tales como hipocalcemia, bradicardia significativa, miocardiopatía, pacientes con isquemia miocárdica y pacientes con prolongación congénita del intervalo QT debe evitarse.

## **Endocrino y Metabolismo**

### **Alteraciones de Glucosa en Sangre**

Se han reportado con el uso de quinolonas, incluido levofloxacino alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiper e hipoglucemia sintomática. En pacientes tratados con levofloxacino, algunos de estos casos fueron graves. Usualmente las alteraciones de glucosa en sangre se dan en los pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (por ejemplo, gliburida/glibenclamida) y/o con insulina. Se recomienda en estos pacientes un control cuidadoso de la glucosa en sangre. Si en un paciente en tratamiento con levofloxacino, ocurre una reacción hipoglucémica, discontinúe inmediatamente el levofloxacino e inicie una terapia apropiada. También se ha producido hipoglucemia grave e hiperglucemia en pacientes sin antecedentes de diabetes (ver reacciones adversas e interacciones medicamentosas, interacciones medicamento – medicamento, agentes antidiabéticos).

Se ha observado coma hipoglucémico en pacientes diabéticos con el uso de levofloxacino. Se han reportado desenlaces fatales. Todos los casos de coma hipoglucémico tenían múltiples factores de confusión; se identificó una relación temporal con el uso de levofloxacino (en la mayoría de los casos el inicio de la alteración de la conciencia ocurrió dentro de 3 días). Se debe tener precaución al usar Levofloxacino en pacientes diabéticos que están tomando tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral y/o insulina, especialmente aquellos que son de edad avanzada o que tienen insuficiencia renal (ver advertencias y precauciones, renal e interacciones medicamentosas, interacciones medicamento – medicamento, agentes antidiabéticos).

## **Gastrointestinal**

### **Enfermedad asociada a *Clostridium difficile***

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) ha sido reportada con el uso de muchos agentes antibacterianos, incluyendo levofloxacino, EACD puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea o síntomas de colitis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico o perforación del colon después de la administración de cualquier agente antibacteriano. Se ha informado de la aparición de EACD más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. *C.difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de EACD. La EACD puede causar morbilidad y mortalidad significativas. La EACD puede ser resistente a la terapia antimicrobiana.

Si se sospecha o se confirma el diagnóstico de EACD, deberían iniciarse las medidas terapéuticas adecuadas. Los casos leves de EACD suelen responder a la interrupción de los agentes antibacterianos que no están dirigidos contra *Clostridium difficile*. En casos moderados a graves, se debe considerar la ingestión de fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas, y el tratamiento con un agente antibacteriano clínicamente efectivo contra *Clostridium difficile*. Como se indica clínicamente debe instituirse la evaluación quirúrgica en ciertos casos graves puesto que la intervención quirúrgica puede ser necesaria (ver reacciones adversas).

### **Hepática**

Reportes muy aislados posteriores a la comercialización de hepatotoxicidad grave (incluyendo hepatitis aguda y eventos fatales) han recibido los pacientes tratados con levofloxacino. No se detectó ninguna evidencia de hepatotoxicidad grave asociada con las drogas en los ensayos clínicos de más de 7000 pacientes. Generalmente se produjo hepatotoxicidad grave dentro de los 14 días del inicio de la terapia y en la mayoría de los casos se produjo dentro de los 6 días. La mayoría de casos de hepatotoxicidad grave no se asociaron con la hipersensibilidad.

La mayoría de los reportes de hepatotoxicidad fatal se produjo en pacientes de 65 o más años de edad y la mayoría no se asociaron con la hipersensibilidad. Levofloxacino debe suspenderse inmediatamente si el paciente desarrolla signos y síntomas de hepatitis (ver reacciones adversas, reacciones adversas medicamentosas post-comercialización).

### **Inmune**

#### **Hipersensibilidad**

Reacciones anafilácticas y/o hipersensibilidad grave y ocasionalmente mortal se han reportado en pacientes que reciben terapia con quinolonas, incluido levofloxacino. Estas reacciones a menudo ocurren después de la primera dosis. Algunas reacciones se han acompañado de un colapso cardiovascular, hipotensión/shock, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema (incluyendo lengua, laringe, garganta o edema facial/hinchazón), obstrucción de las vías respiratorias (incluyendo broncoespasmo, falta de aliento y dificultad respiratoria aguda), disnea, urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas graves. Levofloxacino debe suspenderse de inmediato a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Reacciones de hipersensibilidad agudas graves pueden requerir tratamiento como se indica clínicamente con epinefrina y otras medidas de reanimación incluyendo oxígeno, fluidos intravenosos, compresor, aminas y gestión de las vías respiratorias (ver reacciones adversas).

Eventos graves y a veces fatales, algunos debido a la hipersensibilidad y otros de origen desconocido, rara vez han sido reportados en pacientes que reciben terapia con quinolonas, incluyendo levofloxacino. Estos eventos pueden ser graves y, generalmente ocurrir tras la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir una o más de las siguientes: fiebre; sarpullido o graves reacciones dermatológicas (por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens – Johnson); vasculitis; artralgia; mialgia; enfermedad del suero; neumonitis alérgica; nefritis intersticial; insuficiencia o falla renal aguda; hepatitis, incluyendo hepatitis aguda; ictericia; necrosis hepática aguda o falla; anemia, incluyendo hemolítica y aplásica; trombocitopenia, incluyendo purpura trombocitopénica trombótica; leucopenia; agranulocitosis; pancitopenia y/u otras anomalías hematológicas: La administración de levofloxacino debe de inmediato suspenderse a la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad, e instituir medidas de apoyo (ver reacciones adversas).

### **Musculoesqueléticas**

#### **Tendinitis**

**Se han reportado rotura del hombro, de mano y de los tendones de Aquiles que requirieron reparación quirúrgica o dieron lugar a la discapacidad prolongada en pacientes que recibieron quinolonas, incluyendo levofloxacino.** Levofloxacino debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor, inflamación o rotura de un tendón. Los pacientes deben descansar y abstenerse de realizar ejercicio hasta que se ha excluido con seguridad el diagnóstico de tendinitis o rotura del tendón. El riesgo de desarrollar tendinitis y rotura del tendón asociada a fluoroquinolona es aún mayor en los pacientes de edad avanzada generalmente de más de 60 años de edad, en pacientes que toman medicamentos corticosteroides, y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Los factores, además de la edad y uso de corticosteroides, que pueden aumentar independientemente el riesgo de rotura del tendón incluyen la actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos de los tendones anteriores, tales como la artritis reumatoide. La tendinitis y rotura del tendón también ha ocurrido en pacientes que toman fluoroquinolonas que

no tienen los factores de riesgo antes mencionados. La rotura del tendón puede ocurrir durante o después de la finalización de la terapia; se han reportado casos ocurridos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Levofloxacino debe interrumpirse si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o rotura del tendón. Los pacientes deben ser advertidos para descansar a la primera señal de tendinitis o rotura del tendón, y contactar con un profesional de salud con respecto a cambiar a un medicamento antimicrobiano no quinolónico (ver reacciones adversas).

Levofloxacino no debe usarse en pacientes con historia de enfermedad de tendón/trastorno relacionado con tratamiento previo de quinolonas (ver contraindicaciones).

### **Miastenia Gravis**

Las fluoroquinolonas tienen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden agravar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muertes y requerimiento de soporte ventilatorio al uso de fluoroquinolonas (incluyendo levofloxacino) en personas con miastenia gravis. Evitar levofloxacino en pacientes con un historial conocido de miastenia gravis (ver reacciones adversas, reacciones medicamentosas adversas post – comercializar).

## **Neurológico**

### **SNC y Efectos Psiquiátricos**

Se han reportado convulsiones, psicosis tóxicas y aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral) en pacientes tratados con quinolonas, incluyendo levofloxacino. Las quinolonas incluyendo levofloxacino, también pueden causar estimulación del sistema nervioso central que puede provocar temblores, inquietud, ansiedad, sensación de desmayo, mareos, confusión y alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y, en raras ocasiones, pensamientos o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si se producen estas reacciones en pacientes tratados con levofloxacino, el medicamento debe interrumpirse e instituirse las medidas apropiadas. Al igual que con todas las quinolonas, levofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con un trastorno conocido o sospechado del SNC que puede predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (por ejemplo, arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia), o en la presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (por ejemplo, abuso de alcohol, ciertas terapias con medicamentos como los AINEs y la teofilina, disfunción renal). Levofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica inestable (ver interacciones medicamentosas y reacciones adversas).

### **Neuropatía Periférica**

Se han reportado casos raros de polineuropatía axonal sensorial o sensitivomotora que afectan axones pequeñas y/o grandes resultando en parestesias, hipoestésias, disestésias y debilidades en pacientes que reciben quinolonas, incluyendo levofloxacino. Los síntomas pueden ocurrir inmediatamente después del inicio del tratamiento y pueden ser irreversibles. Levofloxacino debe suspenderse inmediatamente si el paciente presenta síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y/o debilidad u otras alteraciones de la sensibilidad, incluyendo tacto ligero, dolor, temperatura, sentido de la posición y sensación vibratoria con el fin de prevenir el desarrollo de una condición irreversible.

## **Renal**

No se han estudiado la seguridad y eficacia de levofloxacino en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\leq$  80 mL/min). Dado que se sabe que levofloxacino se excreta principalmente por el riñón, el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. No se han estudiado los efectos potenciales de levofloxacino asociado con un aumento de los niveles posibles en suero/tejidos en pacientes con insuficiencia renal, como el efecto sobre el intervalo QTc. Puede ser necesario el ajuste del régimen de dosificación para evitar la acumulación de levofloxacino debido a la disminución del aclaramiento. Deben realizarse una observación clínica cuidadosa y estudios de laboratorio apropiados antes y durante el tratamiento, ya que la eliminación de levofloxacino puede reducirse. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminución de la función renal, debe tenerse cuidado al seleccionar la dosis, que puede ser útil para controlar la función renal. Administrar levofloxacino con precaución en presencia de insuficiencia renal (ver dosis y vía de administración, dosis recomendada y ajuste de la dosificación, pacientes con deterioro de la función renal)

## **Piel**



## Fototoxicidad

Se han observado reacciones de fototoxicidad de moderadas a graves en pacientes expuestos a la luz solar directa o luz ultravioleta (UV) mientras reciben esta clase de medicamentos. Debe evitarse la exposición excesiva a la luz solar o luz UV. Sin embargo, en los ensayos clínicos con levofloxacino, se ha observado fototoxicidad en menos del 0.1 % de los pacientes. El tratamiento debe interrumpirse si se produce fototoxicidad (por ejemplo, erupción de la piel).

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES

### Descripción General

Levofloxacino se metaboliza limitadamente en humanos y se excreta principalmente como medicamento inalterado en la orina. El sistema P450 no se involucra en el metabolismo de levofloxacino, y no es afectado por levofloxacino. Es improbable que levofloxacino afecte la farmacocinética de los medicamentos metabolizados por estas enzimas. Se han reportado alteraciones de la glucosa en la sangre en pacientes tratados concomitantemente con levofloxacino y un agente antidiabético. Por lo tanto, se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre cuando estos agentes, incluyendo levofloxacino son co-administrados. Al igual que con todas las otras quinolonas, el hierro y los antiácidos reducen significativamente la biodisponibilidad de levofloxacino.

### Interacciones Medicamento-Medicamento

**Tabla 2: Interacciones Medicamento-Medicamento establecidas o potenciales**

Nombre Propio	Ref	Efecto	Comentario Clínico
Antiácidos, sucralfato, cationes metálicos, Multivitaminas	T	Debido a la quelación de levofloxacino por cationes multivalentes, la administración concomitante de tabletas de levofloxacino con antiácidos que contienen calcio, magnesio o aluminio, así como sucralfato, cationes metálicos como hierro, preparaciones multivitamínicas con zinc, o cualquier producto que contengan cualquiera de estos componentes puede interferir con la absorción gastrointestinal de levofloxacino, resultando en niveles sistémicos considerablemente inferior de lo deseado.	Estos agentes deben tomarse al menos 2 horas antes o 2 horas después de la administración de la tableta de levofloxacino.
Agentes Antidiabéticos	C	Han sido reportados alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia y la hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con levofloxacino y un agente antidiabético. Algunos de estos casos fueron graves incluyendo coma hipoglucémico.	Cuando estos agentes se administran conjuntamente con levofloxacino se recomienda un monitoreo cuidadoso de la glucosa en sangre
Ciclosporina	EC	En un estudio clínico con voluntarios sanos no se detectó ningún efecto significativo de levofloxacino en las concentraciones plasmáticas máximas, AUC y otros parámetros de disposición para la ciclosporina. Sin embargo, se ha reportado niveles séricos elevados de ciclosporina en la población de pacientes cuando se administran conjuntamente con algunas otras quinolonas. La $C_{máx}$ y $K_e$ fueron ligeramente inferiores, mientras que $T_{máx}$ y $t_{1/2}$ fueron ligeramente más largo en presencia de ciclosporina, que los observados en otros estudios sin medicación concomitante. Las diferencias, sin embargo, no se consideraron clínicamente significativas.	Cuando se administran concomitantemente no se requiere ningún ajuste de la dosis de levofloxacino o ciclosporina
Digoxina	EC	En un estudio clínico con voluntarios sanos no se detectó ningún efecto significativo de levofloxacino en las concentraciones plasmáticas máximas, AUC y otros parámetros de disposición para la digoxina. En presencia o ausencia de la digoxina la cinética de absorción y disposición de levofloxacino fueron similares.	Cuando se administran concomitantemente no se requiere ningún ajuste de dosis en el levofloxacino o digoxina. Los niveles de digoxina deben ser estrechamente monitorizados en pacientes que reciben tratamiento concomitante con digoxina.
Medicamentos anti-inflamatorios No-esteroides (AINEs)	T	Aunque en los ensayos clínicos no se observó con levofloxacino, se han reportado que algunas quinolonas tienen actividad proconvulsiva que se agrava con el uso de concomitante de AINEs.	La administración concomitante de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo con una quinolona, incluyendo levofloxacino, pueden incrementar el riesgo de la estimulación del SNC y crisis convulsivas (ver

			advertencias y precauciones).
Probenecid y Cimetidina	EC	En un estudio clínico con voluntarios sanos no se observó ningún efecto significativo de Probenecid o cimetidina en la velocidad y grado de absorción de levofloxacin. El AUC y la t <sub>1/2</sub> de levofloxacin fueron de 27-38% y un 30% mayor, respectivamente mientras que CL/F y CL <sub>r</sub> fueron 21-35% menor durante el tratamiento concomitante con probenecid o cimetidina en comparación con levofloxacin solo.	Cuando se administra de forma concomitante con probenecid o cimetidina no se requiere ajuste de dosis en levofloxacin, excepto el ajuste de dosis en levofloxacin puede ser necesario en base a la función renal del paciente.
Teofilina	EC/T	En un estudio clínico que incluyo a 14 pacientes voluntarios sanos no se detectó ningún efecto significativo de levofloxacin sobre las concentraciones plasmáticas, AUC y otros parámetros de distribución de teofilina. Del mismo modo, no se observó ningún efecto aparente de la teofilina sobre la absorción y disposición de levofloxacin, Sin embargo, la administración concomitante de otras quinolonas con teofilina ha resultado en la eliminación prolongada, niveles de teofilina sérica elevada, y el consiguiente aumento del riesgo de reacciones adversas relacionadas con teofilina en la población de pacientes.	Cuando levofloxacin es coadministrado los niveles de teofilina deben ser estrechamente vigilados, y realizar el ajuste de dosis de teofilina cuando corresponda. Las reacciones adversas, incluyendo convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación del nivel de teofilina sérica (ver advertencias y precauciones, <u>neurológicas</u> ).

Nombre Propio	Ref	Efecto	Comentario Clínico
Warfarina	T	Algunas quinolonas, incluyendo levofloxacin, pueden aumentar los efectos del anticoagulante oral warfarina o sus derivados.	Cuando estos productos se administran de forma concomitante, el tiempo de protrombina, razón normalizada internacional (RNI) u otras pruebas adecuadas de coagulación deben ser monitoreadas de cerca, especialmente en pacientes de edad avanzada.
Zidovudina	EC	La absorción y disposición de levofloxacin en sujetos infectados por VIH, fueron similares con o sin tratamiento concomitante con zidovudina. No se ha estudiado el efecto de levofloxacin sobre la farmacocinética de zidovudina,	No parece ser requerido ajustar la dosis de levofloxacin cuando se coadministra con zidovudina.

Leyenda: C = Estudio de caso; EC = Ensayo Clínico; T = Teórica

### **Interacciones de Medicamentos-Alimentos**

Levofloxacin puede tomarse con o sin alimentos.

### **Interacciones Medicamentos-Hierbas**

No se han establecido interacciones con los productos herbarios.

### **Interacciones Medicamentos-Pruebas de Laboratorio**

Algunas quinolonas, incluyendo levofloxacin, pueden producir resultados de detección en orina falso positivos para opiáceos usando kits de inmunoensayos disponibles comercialmente. Puede ser necesaria la confirmación de pantallas opiáceas positivas por métodos más específicos.

## **ADVERTENCIAS ESPECIALES**

**No se ha establecido la seguridad y eficacia de las tabletas de levofloxacin en los niños, adolescentes (menores de 18 años de edad), mujeres embarazadas y madres lactantes.**

### **Embarazo**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Levofloxacin debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### **Lactancia**

Levofloxacin no se ha medido en la leche humana. Con base en datos de ofloxacin, se puede presumir que el levofloxacin puede ser excretado en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves de levofloxacin en los niños lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Pediatría (< 18 años de edad):** Levofloxacin no está indicado para el tratamiento de los pacientes menores de 18 años de edad. Las quinolonas, incluido el levofloxacin, causa artropatía en animales jóvenes de varias especies. La incidencia de los trastornos musculoesqueléticos de

protocolo definido en un estudio prospectivo de vigilancia a largo plazo fue mayor en los niños tratados por aproximadamente 10 días con levofloxacinó que en los niños tratados con antibióticos no fluoroquinolónicos por aproximadamente 10 días (ver reacciones adversas).

**Geriatría (≥ 65 años de edad):** Las propiedades farmacocinéticas de levofloxacinó en adultos jóvenes y adultos mayores no difieren significativamente cuando se toma en cuenta el aclaramiento de creatinina. Sin embargo, ya se conoce que el medicamento se excreta principalmente por el riñón, el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminución de la función renal, debe tenerse cuidado al seleccionar la dosis. También puede ser útil monitorear la función renal.

Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos asociados con el medicamento en el intervalo QT (ver advertencias y precauciones, cardiovasculares).

Los pacientes geriátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos graves de los tendones, incluyendo la rotura del tendón cuando se está tratando con una fluoroquinolona como levofloxacinó.

Este riesgo es aún mayor en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides (ver advertencias y precauciones, musculoesqueléticos).

Se han reportado casos graves y en ocasiones fatales de toxicidad hepática post – comercialización asociado con levofloxacinó. La mayoría de los reportes de hepatotoxicidad fatal ocurrió en pacientes de 65 o más años de edad y la mayoría no se asociaron con hipersensibilidad (ver advertencias y precauciones, hepáticas).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas**

Pueden ocurrir efectos adversos neurológicos como mareos y aturdimiento. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan al levofloxacinó antes de operar un automóvil o maquinaria, o realizar otras actividades que requieran alerta mental y coordinación.

### **INSTRUCCIONES NECESARIAS Y HABITUALES PARA UNA BUENA UTILIZACIÓN, EN PARTICULAR**

#### **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

##### **Consideraciones de Dosificación**

La dosificación de LEVOZINE 750 750 mg tabletas recubiertas para los pacientes con función renal normal (es decir,  $Cl_{cr} > 80$  mL/min) se describe en la siguiente tabla de dosificación. Para los pacientes con la función renal alterada (es decir,  $Cl_{cr} \leq 80$  mL/min), ver subsección de Pacientes con función renal alterada.

<b>Infeción*</b>	<b>Dosis</b>	<b>Frec.</b>	<b>Duración**</b>
Exacerbación Bacteriana Aguda de Bronquitis Crónica	500 mg	c/24h	7 días
	750 mg	c/24h	5 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg	c/24h	7-14 días (10-14 días para infecciones graves)
	750 mg***	c/24h	5 días
Sinusitis	500 mg	c/24h	10-14 días
	750 mg****	c/24h	5 días
Neumonía nosocomial	750 mg	c/24h	7-14 días
IPEP no complicada	500 mg	c/24h	7-10 días
IPEP complicada	750 mg	c/24h	7-14 días
Prostatitis Bacteriana Crónica	500 mg	c/24h	28 días
ITU complicada	250 mg	c/24h	10 días
	750 mg‡	c/24h	5 días
Pielonefritis aguda	250 mg	c/24h	10 días
	750 mg	c/24h	5 días
ITU no complicada	250 mg	c/24h	3 días

\*DEBIDO A LOS PATOGENOS DESIGNADOS (ver indicaciones terapéuticas)

\*\*DURACIÓN TOTAL DE LA TERAPIA. Cuando sea apropiado, los pacientes pueden pasar de levofloxacinó inyectable a una dosis equivalente de tabletas de levofloxacinó.

\*\*\*La eficacia de este régimen alternativo sólo se ha documentado para infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* sensibles a penicilina, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, y *Legionella pneumophila*.

\*\*\*\*La eficacia de un régimen de 750 mg al día durante 5 días ha demostrado no ser inferior a un régimen de 500 mg al día durante 10 días. El régimen de 750 mg diarios por 5 días no ha sido comparado con un régimen de 500 mg al día durante 11 a 14 días.

‡La eficacia de este régimen alternativo ha sido documentado para infecciones causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Proteus mirabilis*. La eficacia contra las infecciones causadas por *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, o *Pseudomonas aeruginosa* no se ha demostrado con este régimen.

### Pacientes con Insuficiencia Renal

Sobre la base de la alteración de la farmacocinética de disposición de levofloxacino en sujetos con insuficiencia renal, se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal como se indica a continuación (ver advertencias y precauciones, renal; acción y farmacología clínica, condiciones y poblaciones especiales, insuficiencia renal).

Recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal se basan en los datos obtenidos de un estudio farmacocinético y de seguridad clínica en pacientes con insuficiencia renal tratados con 500 mg en una sola dosis oral de levofloxacino. No hay experiencia clínica disponible en esta población de pacientes para la dosis de 250 mg o 750 mg. Se usó un modelo farmacocinético para determinar un régimen de dosificación recomendado que proporcionaría exposiciones equivalentes del medicamento para el cual la eficacia clínica ha sido demostrada. No se han estudiado los efectos de levofloxacino asociado con el posible aumento de los niveles en suero/tejidos en pacientes con insuficiencia renal, así como el efecto en el intervalo QT<sub>c</sub>.

Estado Renal	Dosis Inicial	Dosis Subsiguiente
<b>Sinusitis aguda/Exacerbación bacteriana aguda de Bronquitis Crónica/Neumonía Adquirida en la Comunidad/IPEP no complicada/Prostatitis Bacteriana Crónica</b>		
Cl <sub>cr</sub> de 50 a 80 mL/min	No requiere ajuste de dosis	
Cl <sub>cr</sub> de 20 a 49 mL/min	500 mg	250 mg c/24h
Cl <sub>cr</sub> de 10 a 19 mL/min	500 mg	250 mg c/48h
Hemodiálisis	500 mg	250 mg c/48h
CAPD	500 mg	250 mg c/48 h
<b>ITU complicada/Pielonefritis aguda</b>		
Cl <sub>cr</sub> ≥ 20 mL/min	No se requiere ajuste de dosis	
Cl <sub>cr</sub> de 10 a 19 mL/min	250 mg	250 mg c/48h
<b>IPEP complicada/Neumonía Nosocomial/Neumonía Adquirida en la Comunidad/Exacerbación Bacteriana Aguda de Bronquitis Crónica/Sinusitis Aguda/ITU complicada/Pielonefritis Aguda</b>		
Cl <sub>cr</sub> de 50 a 80 mL/min	No requiere ajuste de dosis	
Cl <sub>cr</sub> de 20 a 49 mL/min	750 mg	750 mg c/48h
Cl <sub>cr</sub> de 10 a 19 mL/min	750 mg	500 mg c/48h
Hemodiálisis	750 mg	500 mg c/48h
CAPD	750 mg	500 mg c/48h
<b>ITU no complicada</b>		
No requiere ajuste de dosis		

Cl<sub>cr</sub> = Aclaramiento de Creatinina

CAPD = Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica

Cuando sólo se conoce la creatinina sérica, la siguiente fórmula puede usarse para estimar la depuración de creatinina.

$$\begin{aligned} \text{Hombres:} & \quad \frac{\text{Aclaramiento de Creatinina (mL/min)}}{\text{Peso (Kg)} \times (140 - \text{edad})} \\ & = \frac{\text{Creatinina Sérica } (\mu\text{mol/L})}{\text{Creatinina Sérica } (\mu\text{mol/L})} \times 1.2 \end{aligned}$$

Mujeres: 0.85 x el valor calculado para los hombres

La creatinina sérica debe representar un estado estacionario de la función renal.

### **Falta de Dosis**

No se debe tomar más de la dosis prescrita de LEVOZINE 750, incluso si se olvida una dosis.

### **Administración**

LEVOZINE 750 puede administrarse independientemente de los alimentos. Las dosis deben administrarse por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de los antiácidos que contienen calcio, magnesio, sucralfato, cationes metálicos tales como hierro, preparados multivitamínicos con zinc, o productos que contengan cualquiera de estos componentes.

### **SOBREDOSIS**

En el caso de una sobredosis aguda, se puede administrar el carbón activado para ayudar a la eliminación del medicamento no absorbido. Se recomiendan medidas generales de apoyo. El paciente debe ser observado, incluyendo el monitoreo del ECG (ver acción farmacológica, Farmacodinámica, Estudios de los Efectos en la Medida de los Intervalo QT y QT corregido (QT<sub>c</sub>) y el Mantenimiento de una Hidratación adecuada. El tratamiento debe ser de apoyo. Levofloxacino no se elimina eficientemente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Levofloxacino presenta una baja posibilidad de toxicidad aguda. Ratones, ratas, perros y monos mostraron los siguientes signos clínicos después de recibir una sola dosis alta de levofloxacino: ataxia, ptosis, disminución de la actividad locomotora, disnea, postración, temblores y

convulsiones. Las dosis superiores a 1500 mg/kg al día por vía oral producen una mortalidad significativa en los roedores.

## DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

### Generalidades de Reacciones Adversas de Medicamentos

En América del Norte en los ensayos clínicos de Fase III que involucran 7537 sujetos, la incidencia de reacciones adversas derivadas del tratamiento con tabletas de levofloxacino fue comparable a comparadores. La mayoría de las reacciones adversas fueron consideradas de leve a moderadas, se considera que el 5.6% de los pacientes tienen reacciones adversas graves. Entre los pacientes que recibieron terapia de dosis múltiple, debido a las reacciones adversas suspendieron la terapia con levofloxacino el 4.2%. La incidencia de reacciones adversas relacionadas con el medicamento fue del 6.7%.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas del medicamento más frecuentes que ocurren en > 3% de la población en estudio fueron náuseas, dolor de cabeza, diarrea, insomnio, mareos y estreñimiento.

Reacciones adversas medicamentosas graves y por lo demás importantes se discuten con mayor detalle en otras secciones (ver advertencias y precauciones).

### Ensayos Clínicos de Reacciones adversas medicamentosas

*Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no debe ser comparado con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento. Es útil la información de reacciones adversas a medicamentos en los ensayos clínicos para identificar las reacciones adversas relacionadas con el medicamento y las tasas de aproximación.*

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a levofloxacino de 7537 pacientes agrupados en 28 ensayos clínicos de Fase III. La población estudiada tenía una edad media de 49.6 años (74.2% de la población era < 65 años), el 50.1% eran hombres, el 71.0% eran caucásicos y el 18.8% eran negros. Los pacientes fueron tratados con levofloxacino para una amplia variedad de enfermedades infecciosas (ver indicaciones terapéuticas). La duración del tratamiento fue generalmente de 3-14 días, el número medio de días de tratamiento fue de 9.6 días y el número medio de dosis fue de 10.2. Los pacientes recibieron dosis de levofloxacino de 750 mg una vez al día, 250 mg una vez al día, o 500 mg una a dos veces al día. La incidencia general, tipo y distribución de las reacciones adversas fueron similares en los pacientes que recibieron dosis de levofloxacino de 750 mg una vez al día, 250 mg una vez al día y 500 mg una a dos veces al día.

Las reacciones adversas (caracterizada como relación probable con la terapia con medicamentos) que ocurre en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con levofloxacino se muestran a continuación en la Tabla 3.

**Tabla 3: Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 1\%$ ) reportadas en los ensayos clínicos con Levofloxacino**

Clasificación por Órganos /Sistemas	Reacción Adversa	% (N = 7537)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	Moniliasis	1
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	Insomnio	4 <sup>a</sup>
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	dolor de cabeza	6
	mareo	3
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	disnea	1
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	náusea	7
	diarrea	5
	estreñimiento	3
	dolor abdominal	2
	vómitos	2
	dispepsia	2
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>	sarpullido	2
	prurito	1
<b>Trastornos del Sistema Reproductivo y de la Mama</b>	vaginitis	1 <sup>b</sup>
<b>Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración</b>	edema	1
	dolor de pecho	1

<sup>a</sup> N = 7274  
<sup>b</sup> N = 3758 (mujeres)

### Ensayos Clínicos de Reacciones Adversas Medicamentosas Menos Frecuentes (< 1%)

Se muestran las reacciones adversas menos comunes que ocurren en 0.1% a < 1% de los pacientes tratados con levofloxacino se muestran a continuación en la Tabla 4.

**Tabla 4 Reacciones Adversas Menos Comunes (0.1 a < 1%) Reportadas en Ensayos Clínicos con Levofloxacino**

Clasificación por Órganos /Sistemas	Reacción Adversa
<b>Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático</b>	anemia, trombocitopenia, granulocitopenia
<b>Trastornos Cardiacos</b>	paro cardiaco, palpitaciones, taquicardia ventricular, arritmia ventricular
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	Gastritis, estomatitis, pancreatitis, esofagitis, gastroenteritis, glositis, colitis pseudomembranosa/ <i>C.difficile</i>
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>	función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina
<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>	reacción alérgica
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	moniliasis genital
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>	hiperglicemia, hipoglicemia, hipercalemia
<b>Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conjuntivo</b>	tendinitis, artralgia, mialgia, dolor esquelético
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	temblor, convulsiones, parestesia, vértigo, hipertonía, hipercinesia, trastornos de la marcha, somnolencia, síncope
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	ansiedad, agitación, confusión, depresión, alucinación, pesadilla <sup>a</sup> , trastorno del sueño <sup>b</sup> , anorexia, sueños anormales <sup>a</sup>
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>	función renal anormal, insuficiencia renal aguda
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	epistaxis
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>	urticaria
<b>Trastornos Vasculares</b>	flebitis

<sup>a</sup>N = 7274

Reacciones adversas raras (< 0.1%) de los estudios de Fase III incluyen disnea y sarpullido maculopapular.

Se han observado en ensayos clínicos usando terapia de dosis múltiples, anomalías oftalmológicas, incluyendo cataratas y múltiples opacidades puntiformes lenticulares en pacientes sometidos a tratamiento con otras quinolonas. No está actualmente establecida la relación de los medicamentos a estos eventos.

Se han reportado cristaluria y cilindruuria con otras quinolonas.

#### **Hallazgos Químicos Hematológicos y Clínicos Anormales**

Anormalidades de laboratorio observadas en > 2% de los pacientes que recibieron múltiples dosis de levofloxacino: disminución de glucosa en 2.1%.

No se conoce si esta anomalía fue causada por el medicamento o la enfermedad subyacente que está siendo tratada.

#### **Datos Pediátricos**

Un grupo de 1534 pacientes pediátricos (6 meses a 16 años de edad) tratados con levofloxacino para infecciones respiratorias, los niños de 6 meses a 5 años de edad recibieron 10 mg/kg de levofloxacino dos veces al día por aproximadamente 10 días y los niños mayores de 5 años de edad recibieron 10 mg/kg hasta un máximo de 500 mg de levofloxacino una vez al día durante aproximadamente 10 días. El perfil de las reacciones adversas fue similar a lo reportado en pacientes adultos. Fueron reportados vómito y diarrea con mayor frecuencia en los niños que en los adultos. Sin embargo, la frecuencia de los vómitos y diarrea fue similar en niños tratados con levofloxacino y comparados a los tratados con antibióticos no fluoroquinolónicos.

Fue inscrito un subconjunto de 1340 de estos niños tratados con levofloxacino durante aproximadamente 10 días en un estudio prospectivo, de vigilancia a largo plazo para evaluar la incidencia de los trastornos musculo-esqueléticos de protocolo definido (artralgia, artritis, tendinitis, alteración de la marcha) durante 60 días y 1 año después de la primera dosis de levofloxacino.

Durante un periodo de 60 días después de la primera dosis, la incidencia de los trastornos musculo-esqueléticos de protocolo definido fue mayor en los niños tratados con levofloxacino en comparación a los niños tratados con antibióticos no fluoroquinolónicos (2.1% vs 0.9%, respectivamente [p=0.038]). Se informaron en 22/28 (78%) de estos niños trastornos caracterizados como artralgia. Una observación similar fue hecha durante un periodo de un año, con una mayor incidencia de los trastornos musculo-esqueléticos de protocolos definidos en los niños tratados con levofloxacino en comparación a los niños tratados con antibióticos no fluoroquinolónicos (3.4% vs 1.8%, respectivamente [p=0.025]). La mayoría de estos trastornos fueron leves se producen en los niños tratados con levofloxacino y se resolvieron dentro de los 7 días. En 8 niños los trastornos fueron moderados y en 35(76%) niños fueron leves.

### **Reacciones Adversas Medicamentosas Post - comercialización**

Tabla 1.3 lista de las reacciones adversas que se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de levofloxacino. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento no es siempre posible.

**Tabla 1.3 Reportes de Reacciones Adversas Medicamentosas Post – comercialización**

<b>Clasificación de Sistema de Órganos</b>	<b>Reacción Adversa</b>
<b>Trastornos de Sangre y Sistema Linfático</b>	pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica, eosinofilia, trombocitopenia incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica, agranulocitosis
<b>Trastornos Cardíacos</b>	reportes aislados de torsades de pointes, electrocardiograma prolongado QT, taquicardia
<b>Trastornos Oculares</b>	uveítis, disturbios de la visión (incluyendo diplopía), reducción de la agudeza visual, visión borrosa, escotoma.
<b>Trastornos del Oído y del Laberinto</b>	hipoacusia, acúfenos
<b>Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración</b>	falla multiorgánica, fiebre, sarpullido
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>	insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales), hepatitis, ictericia, necrosis hepática
<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>	reacciones de hipersensibilidad, a veces fatales, incluyendo: reacciones anafilácticas/anafilactoides, shock anafiláctico, edema angioneurótico, enfermedad del suero
<b>Investigaciones</b>	tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional (RNI), enzimas musculares aumentadas (EMA)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>	rotura del tendón, lesiones musculares (incluyendo rotura), rabdomiólisis, mialgia
<b>Clasificación de Sistema de Órganos</b>	<b>Reacción Adversa</b>
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	Anosmia, ageusia, parosmia, disgeusia, neuropatía periférica (puede ser irreversible), reportes aislados de encefalopatía, electroencefalografía anormal, disfonía, exacerbación de miastenia gravis, amnesia, seudotumor cerebral
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Psicosis, paranoia, reportes aislados de intento de suicidio e ideas suicidas
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>	nefritis intersticial, nefrosis, glomerulonefritis
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	reportes aislados de neumonitis alérgica, neumonía intersticial, edema laríngeo, apnea
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>	erupciones ampollosas que incluyen: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, reacción de fotosensibilidad/fototoxicidad, vasculitis leucocitoclástica
<b>Trastornos Vasculares</b>	Vasodilatación, vasculitis, ICR

### **INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN QUE FIGURE EN EL ENVASE FECHA DE EXPIRACIÓN**

No use LEVOZINE 750 750 mg tableta recubierta después de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.

### **PRECAUCIONES QUE DEBEN ADOPTARSE PARA EL DESECHO DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA NO UTILIZADA Y DE TODOS LOS MATERIALES QUE HAYAN ESTADO EN CONTACTO CON ÉL, SEGÚN CORRESPONDA**

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

VENTA CON RECETA MÉDICA.